

## آلزایمر

دکتر محسن جانقربانی، دکتر ناهید بلادی مقدم

بیماری آلزایمر<sup>۱</sup> شایعترین بیماری دژنراتیو مغزی است (۱، ۲). کاهش پیشرونده‌ی حافظه، عملکردهای ادراکی و مشکل رفتاری، باعث اختلال در زندگی مستقل و روزمره‌ی فرد مبتلا به آلزایمر می‌شود. بیماری آلزایمر ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد دمانس (اختلال‌های شناختی و زوال عقلی) را تشکیل می‌دهد که به آهستگی شروع شده و با گذشت زمان بدتر می‌شود (۳، ۴). این بیماری نخستین بار در سال ۱۰۹۶ توسط الویس آلزایمر روان‌پزشک و پاتولوژیست آلمانی توصیف شد (۵). در مورد ارتباط این بیماری با پدیده مسن شدن<sup>۲</sup>، هنوز ابهام‌های زیادی وجود دارد. بطور طبیعی با افزایش سن درجاتی از آتروفی و کاهش وزن مغز رخ می‌دهد که لزوماً بطور شاخصی با شرایط بالینی افراد ارتباط ندارد. از طرف دیگر، درجات شدیدی از آتروفی مغز در افراد با دمانس رخ می‌دهد (۲). شروع بیماری بسیار بی‌سروصداست، به گونه‌ای که اطرافیان نمی‌توانند شروع علائم را به یاد آورند، اگرچه گاهی بدنبال یک بیماری تب‌دار و یا یک عمل جراحی، مصرف یک دارو و یا ضربه به سر، علائم قابل تشخیص می‌شوند. بروز تدریجی فراموشی، عدم به خاطر آوردن نامهایی که به ندرت استفاده می‌شده‌اند، پرسشهای مکرر، و بتدریج بروز اختلال‌های کلامی و محدود شدن دامنه واژه‌ها، ناتوانی در نوشتن، انعطاف ناپذیری در جنبه‌های احساسی کلام، و عمیقتر شدن بعدی اختلال‌های کلامی تا حد اکولالیا (تکرار عبارات شنیده شده)، کاهش مهارت‌های ریاضی، اختلال در مهارت‌های تجسم فضایی و برای مثال ناتوانی در مرتب کردن آستین و پشت و رو کردن صحیح لباسها (آپراکسی لباس پوشیدن)، ناتوانی در نحوه کاربرد اشیاء، بیقراری، و با شدت یافتن بیماری ناتوانی در انجام امور شخصی، بهداشتی، بروز توهم‌ها و عدم شناخت بستگان نزدیک، ناتوانی در کنترل ادرار و مدفوع و اختلال‌های خوردن و در نهایت ناتوانی در حرکت و وابسته شدن در تمام نیازهای زندگی و یک وضعیت پاراپلژیک و بروز عوارض مرتبط با این شرایط پایانی بر زندگی این بیماران خواهد بود (۱، ۲).

ویژگی آسیب شناختی این بیماری، کلافه‌های نوروفیبریلری (لایه‌های فیبروز) و رسوب پروتئینی به نام بتا آمیلوئید موسوم به پلاک‌های پیری یا نرونی است. این اختلال با ازدست دادن نرون‌ها در قشر گیجگاهی - میانی و فرونتال با خودنمایی‌های نورولوژیک درهم و برهم شدن الیاف عصبی، پلاک‌های پیری و رسوب بتا آمیلوئید پراکنده خارج سلولی مشخص می‌شود. این یافته‌های آسیب شناختی با میزان از دست دادن حافظه همبستگی مستقیم دارد. سن قوی‌ترین عامل خطر بیماری است و بطور معمول افراد ۶۵ سال و بیشتر را گرفتار می‌کند. افراد جوانتر نیز ممکن است گرفتار شوند، ولی چندان شایع نیست. در سال ۲۰۰۶ برآورد شده ۲۶/۶ میلیون نفر در جهان به انواع دمانس مبتلا هستند که تا سال ۲۰۵۰ چهار برابر خواهد شد (۶).

<sup>1</sup> Alzheimer Disease

<sup>2</sup> Aging

## علائم و نشانه‌ها

دوره بیماری برحسب الگوی پیشرفت نقص ادراکی و عملکردی به چهار مرحله پره دمانس، اولیه، متوسط و پیشرفته تقسیم می‌شود.

### مرحله پره دمانس

اغلب نخستین علائم بطور اشتباه به فرایند پیری یا استرس نسبت داده می‌شود (۷). آزمونه‌های نوروسایکولوژی مفصل می‌توانند مشکل‌های ادراکی خفیف را تا ۸ سال قبل از اینکه بیمار، معیارهای بالینی تشخیص قطعی بیماری را بدست آورد، نشان دهند (۸). این علائم اولیه می‌توانند روی پیچیده‌ترین فعالیت‌های روزانه بیمار اثر کنند (۹). قابل توجه‌ترین نقص در این مرحله از دست دادن حافظه کوتاه مدت است که به صورت اشکال در یادآوری حقایق اخیراً آموخته شده و ناتوانی در کسب اطلاعات جدید است (۸). اخیراً "یک متاآنالیز نشان داد که حدود یک چهارم افراد با نقص حافظه خفیف به جای پیشرفت به بیماری آلزایمر به حافظه طبیعی بر می‌گردند (۱۰).

### مرحله اولیه

افزایش نقص در یادگیری و حافظه سرانجام باعث تشخیص قطعی بیماری می‌شود. درنسبت کمی از بیماران اشکال در صحبت کردن، عملکردهای اجرایی، ادراک، یا انجام حرکات<sup>۱</sup>، بیش از مشکلات مربوط به حافظه دیده می‌شود (۱۱). آلزایمر روی تمام ظرفیت‌های حافظه به یک اندازه اثر نمی‌کند. حافظه‌های قدیمی‌تر زندگی فرد (حافظه اپیزودیک)، آموخته‌های حافظه کلامی، حافظه پیچیده (حافظه انجام کارها، نظیر استفاده از چنگال هنگام غذاخوردن) به میزان کمتری اثر می‌کند (۱۲).

### مرحله متوسط

با پیشرفت بیماری سرانجام استقلال بیمار از بین می‌رود به طوری که قادر به انجام بیشتر فعالیت‌های روزانه خود نخواهد بود (۱۱). اشکال در تکلم بخاطر عدم توانایی یادآوری واژه‌ها آشکار می‌شود. مهارت‌های خواندن و نوشتن نیز بطور پیشرونده از بین می‌روند (۱۳، ۱۱). باگذشت زمان حرکت‌های پیچیده کمتر با هم هماهنگ می‌باشند و با پیشرفت بیماری خطر زمین خوردن افزایش می‌یابد (۱۱). در این مرحله، حافظه بدتر می‌شود و ممکن است فرد، بستگان نزدیک را نشناسد (۱۱). حافظه دراز مدت که قبلاً خوب بود، ضعیف می‌شود (۱۱). تغییرات رفتاری و نورو سیکیتیک<sup>۲</sup> شایعتر می‌شود که تظاهرات شایع شامل سردرگمی و سرگردانی، تحریک پذیری، بی‌ثباتی که باعث گریه کردن، پرخاشگری یا مقاومت در برابر مراقب مشاهده می‌شود. به تقریب ۳۰٪ مبتلایان به آلزایمر دچار توهم می‌شوند. فرد نمی‌تواند فرایند بیماری و محدودیت‌ها را در خود تشخیص دهد. بی‌اختیاری ادرار ایجاد می‌شود و این علائم به اطرافیان بیمار استرس وارد می‌کند (۱۱).

<sup>1</sup> Apraxia

<sup>2</sup> Neuropsychiatric

## مرحله پیشرفته

در آخرین مرحله، بیمار بطور کامل به مراقبان خود وابسته است (۱۱). تکلم به عبارتهای ساده یا حتی تک واژه کاهش می‌یابد و در نهایت باعث از دست دادن کامل قدرت تکلم می‌شود (۱۱، ۱۳). با وجود از دست دادن قدرت تکلم، بیماران اغلب می‌فهمند و پاسخهای عاطفی نشان می‌دهند. اگر چه هنوز پرخاشگری می‌تواند وجود داشته باشد، بی‌احساسی و ضعف شدید، علایم بسیار شایعتری هستند. مبتلایان به آلزایمر در نهایت نمی‌توانند حتی ساده‌ترین کارها را بطور مستقل انجام دهند. علت مرگ بطور معمول یک عامل خارجی نظیر عفونت، زخم بستر یا پنومونی است و خود بیماری علت مرگ نیست (۱۱).

## شیوع و بروز

مطالعه‌های همگروهی طولی (مطالعه‌هایی که یک جمعیت بدون بیماری را سال‌ها پیگیری می‌کنند)، میزانهای بروز را بین ۱۰ و ۱۵ در هزار شخص-سال برای تمام دمانس‌ها و ۵ تا ۸ در هزار شخص-سال برای بیماری آلزایمر برآورد کرده‌اند (۱۴، ۱۵). این بدین معنی است که موارد جدید ابتلا به بیماری آلزایمر در هر سال نصف موارد جدید دمانس است. افزایش سن، عامل خطر اصلی این بیماری است و بروز آن در تمام سنین یکسان نیست، به ازای هر ۵ سال پس از ۶۵ سالگی، خطر ابتلا به بیماری آلزایمر به تقریب دو برابر می‌شود به طوری که از ۳ در هزار شخص-سال به ۶۹ در هزار شخص-سال افزایش می‌یابد (۱۴ و ۱۵). میزان بروز آلزایمر در زنان به خصوص پس از ۸۵ سالگی بیشتر از مردان است (۱۵، ۱۶).

شیوع بیماری آلزایمر در جمعیت‌ها به عوامل مختلفی از جمله بروز و بقای بیماری بستگی دارد. از آنجا که بروز بیماری با سن افزایش می‌یابد، متوسط سن جمعیت مورد بررسی در برآورد شیوع باید در نظر گرفته شود. در ایالات متحده آمریکا، در سال ۲۰۰۰ شیوع آلزایمر ۱/۶٪ در کل و در گروه سنی ۷۴-۶۵ سال برآورد شده است و این میزان در گروه سنی ۸۴-۷۵ سال به ۱۹٪ و در گروه بیش از ۸۵ سال به ۴۲٪ افزایش یافته است (۱۷-۱۹). شیوع در مناطق کمتر توسعه یافته، پایین‌تر است (۲۰). بر اساس برآورد سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۵، ۰/۳۷۹٪ مردم در دنیا به دمانس مبتلا هستند که در سال ۲۰۱۵ شیوع آن به ۰/۴۴۱٪ و در سال ۲۰۳۰ به ۰/۵۵۶٪ افزایش می‌یابد (۲۰). مطالعه‌های دیگر نیز اعداد مشابهی را برآورد کرده‌اند (۲۱). مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۶ برآورد کرد که ۰/۴۰٪ جمعیت دنیا (بین ۰/۱۷ تا ۰/۸۹ درصد، و تعداد موارد مطلق آن ۲۶/۶ میلیون نفر) بین ۱۱/۴-۵۹/۴ میلیون نفر) به بیماری آلزایمر مبتلا هستند و تا سال ۲۰۵۰ شیوع آن سه برابر و تعداد موارد مطلق آن چهار برابر می‌شود (۲۲). در سال ۲۰۱۵، به تقریب ۴۸ میلیون نفر در جهان به آلزایمر مبتلا هستند (۲۳). بیماری اغلب در افراد ۶۵ سال و بیشتر شروع می‌شود، هر چند ۳ تا ۵ درصد موارد آلزایمر با شروع زودرس می‌باشد که قبل از ۶۵ سالگی شروع می‌شود (۲۴). آلزایمر حدود ۶٪ افراد ۶۵ ساله و بیشتر را مبتلا می‌کند (۲۲). در سال ۲۰۱۰ دمانس باعث حدود ۴۸۶۰۰۰ مورد مرگ در جهان شد (۲۳). بقای عمری این بیماران به نصف بقای عمری مورد نظر کاهش می‌یابد که بدلیل مشکلات ریوی و قلبی - عروقی و حتی علل نامعلوم می‌باشد. متوسط دوره بیماری، از نخستین علایم مشخص بیماری تا زمان مرگ، بین ۳ تا ۹ سال متغیر است (۱، ۲). متوسط امیدزندگی پس از

تشخیص حدود ۶ سال است (۲۴). کمتر از ۳٪ مبتلایان بیش از ۱۴ سال زندگی می‌کنند (۲۵). ویژگی‌های بیماری که با کاهش بقا رابطه دارند، عبارتند از افزایش نقص ادراکی، کاهش سطح عملکردی، سابقه زمین خوردن و اختلال در معاینه نورولوژیک. سایر بیماری‌های همراه نظیر مشکلات قلبی، دیابت یا سابقه سوء مصرف الکل نیز با بقای کمتر بیمار، رابطه دارد (۲۴ و ۲۶ و ۲۷). بقای بیماری در مردان نسبت به زنان نامطلوب‌تر است (۲۵ و ۲۸). در کشورهای توسعه یافته آلزایمر یکی از پرهزینه‌ترین بیماری‌ها است (۲۹). خطر مرگ از بیماری آلزایمر در سفیدپوستان غیر اسپانیایی تبار آمریکا در مقایسه با سیاهپوستان غیر اسپانیایی تبار ۲۶٪ بیشتر است، در حالی که در اسپانیایی تبارها ۳۰٪ کمتر از سفید پوستان غیر اسپانیایی تبار است (۱۷). متأسفانه در ایران مطالعه اپیدمیولوژیک جامع در زمینه میزان بروز و شیوع بیماری انجام نشده است. در یک متاآنالیز مطالعه‌هایی که در مورد شیوع و بروز دمانس در ایران از سالهای ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۳ انجام شده است، با توجه به ناهمگونی مطالعه‌های انجام شده، لزوم یک مطالعه با ساختار صحیح را خاطر نشان کرده است (۳۰). در مطالعه‌ای که بر روی عوامل خطر این بیماری انجام شده، از پرفشاری خون به عنوان مهم‌ترین عامل پس از سن یاد شده است (۳۱). یک مطالعه نیز به نقش ژنوتیپ آپولیپوپروتئین E و آللهایش در جمعیت ایرانی با آلزایمر پرداخته است و به فراوانی قابل توجه این ژنوتیپ اشاره کرده است (۳۲). در یک مطالعه در شمال غرب تبریز شیوع آلزایمر ۲ تا ۱۰ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر برآورد شده است (۳۳).

## عوامل خطر

علت بیماری آلزایمر بخوبی درک نشده است (۴) و اعتقاد بر این است که احتمالاً هم عوامل ژنتیک و هم عوامل محیطی در ابتلا به این بیماری نقش دارند (۲۲). عوامل خطر متعددی برای آلزایمر ذکر شده اند که عبارتند از سن، جنس، سابقه خانوادگی سندروم داون، افسردگی، و شاید سابقه ضربه به سر (۴). شایان ذکر است که بسیاری از عوامل خطر شناخته شده قلبی - عروقی برای بیماری آلزایمر هم عامل خطر می‌باشند. دیابت، پرفشاری خون، سیگار کشیدن و چاقی خطر بیماری آلزایمر را نیز افزایش می‌دهند. سکنه مغزی خطر دمانس و/یا آلزایمر را افزایش می‌دهد. مطالعات مشاهده‌ای رابطه بین افزایش سطح فشارخون در میان‌سالی (۴۰-۶۰ سالگی) و نقص ادراکی در پیری را نشان داده‌اند (۳۴-۳۸). یک مطالعه مروری نشان داد که دیابت نوع ۲ خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را ۵۴٪ و چاقی خطر ابتلا به آن را ۵۹٪ افزایش می‌دهد (۳۹). چندین مطالعه رابطه بین سندرم متابولیک و خطر بیماری آلزایمر را بررسی کرده‌اند و بیشتر آن‌ها یک رابطه مثبت بین سندرم متابولیک و اختلال حافظه یافته‌اند (۴۰-۴۲). رابطه سیگار کشیدن و کاهش حافظه هنوز نامعلوم است. مطالعات مورد - شاهدهی پیشنهاد می‌کنند که سیگار کشیدن خطر بیماری آلزایمر را کاهش می‌دهد (۴۳-۴۶)، در حالیکه مطالعات آینده‌نگر نشان داده‌اند که سیگار کشیدن خطر ابتلا به آلزایمر را افزایش می‌دهد یا اثری ندارد. (۴۷-۵۰). یک مطالعه متاآنالیز بررسی کننده ارتباط مصرف سیگار و آلزایمر نشان داد که ۱۸ مطالعه مقطعی بدون وابستگی به صنعت دخانیات، رابطه معنی داری را گزارش نکرده‌اند در حالیکه در ۸ مطالعه مقطعی وابسته به صنعت دخانیات، اثر محافظتی مصرف سیگار با ابتلا به آلزایمر نشان داده شده است (۵۱). تحلیل ۱۴ مطالعه همگروهی که به صنعت دخانیات وابسته نبودند،

افزایش معنی دار خطر بیماری آلزایمر را در سیگاری‌ها نشان دادند. در رابطه سابقه ضربه به سر و بیماری آلزایمر، مطالعات گذشته نگر، این رابطه را پیشنهاد کرده‌اند (۵۲-۵۴). دو مطالعه متاآنالیز (۵۵، ۵۶) نشان دادند که در بیماران با سابقه ضربه به سر خطر دمانس در مردان بیشتر از زنان است. مطالعات آینده نگر در رابطه سابقه ضربه به سر و بیماری آلزایمر نتایج متناقضی ارائه کرده‌اند (۵۷-۵۹) ولی مطالعات پس از مرگ و تجربی از رابطه بین ضربه به سر و بیماری آلزایمر حمایت کرده‌اند (۶۰، ۶۱). مطالعات مشاهده‌ای، شامل مطالعات مقطعی و طولی، که رابطه بین سطح فعالیت فیزیکی و کاهش حافظه یا دمانس را بررسی کرده‌اند نیز نتایج متناقضی را نشان داده‌اند. در حالیکه برخی از مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت فیزیکی روی فعالیت مغزی اثر سودمندی دارد، سایر مطالعات، رابطه‌ای بین این متغیرها پیدا نکردند (۶۲-۶۶). عوامل خطر مرتبط با اوایل زندگی نیز مطرح شده‌اند (۶۷)، مانند رتبه تولد، سن مادر در زمان تولد، زندگی داخل رحمی، تعداد خواهران و برادران، و تغذیه (۶۷-۶۹) و حتی در این راستا در برخی مطالعات به نقش اندازه دور سر و طول پاها (۷۰، ۷۱) در بروز بعدی آلزایمر نیز پرداخته‌اند، با این وجود به دلیل تناقض در یافته‌ها، نتیجه‌گیری قطعی غیرممکن است. هنوز در مورد نقش تحصیلات کمتر به عنوان عامل خطر و یا نقش محافظتی برای مشاغلی که نیاز به شرایط فکری بیشتری دارند، نمی‌توان اظهار نظر قطعی کرد (۲).

بطور معمول بیماری آلزایمر را بر حسب سن شروع آن طبقه بندی می‌کنند. بیشتر مبتلایان (بیش از ۹۵٪) سن بیش از ۶۵ سال دارند (آلزایمر دیررس). تعداد کمی از موارد آلزایمر (۵٪-۱) شروع زودرس دارند که بطور مشخص در اواخر دهه ۴۰ یا اوایل دهه ۵۰ سالگی شروع می‌شود (آلزایمر زودرس). از نظر بالینی نمی‌توان بین بیماری آلزایمر دیررس و زودرس فرق قایل شد، ولی بطور معمول نوع زودرس شدیدتر از نوع دیررس است و با سرعت بیشتری پیشرفت می‌کند. این دو شکل بیماری آلزایمر الگوی ژنتیک متفاوتی دارند. موتاسیون در ۳ ژن زیر منجر به بروز انواع اتوزومال غالب بیماری می‌شود که در سنین پایین‌تری هم بروز می‌کنند (۷۲):

۱. ژن پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) بر روی کروموزوم ۲۱

۲. ژن Presenilin 1 بر روی کروموزوم ۱۴

۳. ژن Presenilin 2 بر روی کروموزوم ۱

ژن‌های درگیر در بیماری آلزایمر دیررس خطر بیماری را افزایش می‌دهند و بطریق مندلی به ارث نمی‌رسند. بستگان درجه اول مبتلایان به بیماری آلزایمر دو برابر بیشتر از افرادی که بستگان درجه اول آنها مبتلا نیستند، به بیماری مبتلا می‌شوند (۷۳). به علاوه، بیماری آلزایمر در دو قلوهای تک تخمکی بیش از دو قلوهای دو تخمکی روی می‌دهد (۷۴) که دلالت بر نقش ژنتیک در این اختلال دارد. در بزرگترین مطالعه دو قلوها شامل ۱۱۸۸۴ شرکت کننده که سن بیش از ۶۵ سال داشتند، ۳۹۵ نفر دوقلو شناسایی شدند که یکی یا هر دو قل بیماری آلزایمر داشتند (۷۴). این مطالعه توارث ۷۹-۵۸٪ را برای بیماری آلزایمر دیررس نشان داد.

## عوامل محافظ

در بیماران با سابقه آرتريت روماتويد، نقرس وسابقه مصرف داروی ضد التهابی غیر استروئیدی، آلزایمر کمتر دیده شده است (۷۲). افرادی که خود را درگیر فعالیت‌های ذهنی نظیر مطالعه، بازی شطرنج، حل جدول، نواختن موسیقی یا تعامل‌های اجتماعی منظم می‌کنند، کاهش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را نشان می‌دهند (۷۵). تحصیلات و آموختن زبان دوم حتی در اواخر زندگی، شروع ابتلا به آلزایمر را به تاخیر می‌اندازد (۷۵، ۷۶). فعالیت فیزیکی نیز با کاهش خطر بیماری آلزایمر رابطه دارد (۷۵). خطر ابتلا به آلزایمر در افرادی که از رژیم غذایی سالم، رژیم غذایی ژاپنی یا مدیترانه‌ای استفاده می‌کنند، کمتر است (۷۷، ۷۸).

## پیشگیری و کنترل

در حال حاضر، شواهد معتبری برای تعیین راه‌کارهای مناسب پیشگیری و درمان که بتواند بطور چشمگیری سیر بیماری آلزایمر را تغییر دهد، وجود ندارد (۷۲). مطالعات جهانی برای اقدام‌های پیشگیری یا به تاخیر انداختن شروع علائم بالینی بیماری آلزایمر نتایج یکسانی نداشته‌اند. مطالعات اپیدمیولوژیک، رابطه بین عوامل قابل اصلاح مشخصی نظیر رژیم غذایی، عوامل خطر قلبی-عروقی، داروها یا فعالیت‌های ذهنی و بیماری آلزایمر را پیشنهاد کرده‌اند، ولی تنها پژوهش‌های بیشتر شامل کارآزمایی‌های بالینی می‌توانند مشخص کنند که آیا این عوامل می‌توانند در پیشگیری از آلزایمر موثر باشند یا خیر (۷۹). از آنجا که نماگر<sup>۱</sup> تشخیصی خاصی برای آسیب‌های مغزی مرتبط با آلزایمر وجود ندارد، پیشگیری از دمانس بطور شایع مرتبط با به تاخیر انداختن شروع علائم بالینی است تا اینکه به معنای پرهیز از نوروپاتولوژی زمینه‌ای و یا آهسته کردن تغییرات پاتولوژیک باشد. بطور متوسط به ازای هر ۵ سال تاخیر در شروع علائم، شیوع بیماری تا ۵۰ درصد در جمعیت کم می‌شود (۷۲، ۷۹). رشد و تکامل در اوایل زندگی، میزان تحصیلات بالاتر، فعالیت‌های محرک ذهنی، فعالیت‌های اجتماعی، فعالیت فیزیکی و ورزش، تعدیل عوامل خطر قلبی - عروقی (دیابت، پرفشاری خون، چاقی، هیپرلیپیدمی) از عواملی هستند که بعنوان تاثیر گذار در روند آلزایمر از آنها نام برده شده و در عین حال قابل تعدیل می‌باشند (۷۹). هنوز شواهد قوی که نشانگر این باشد که تغییر در شیوه زندگی از بروز دمانس پیشگیری می‌کند، وجود ندارد (۷۲).

## داروها

هرچند عوامل خطر قلبی-عروقی، نظیر هیپرکلسترولمی، پرفشاری خون، دیابت و سیگار کشیدن با خطر بیشتر شروع و سیر بیماری آلزایمر رابطه دارد (۷۹، ۸۰)، مصرف استاتین‌ها که داروهای پایین آورنده کلسترول می‌باشند، در پیشگیری یا بهبود سیر بیماری تاثیری نداشته است (۸۱-۸۳). مصرف دراز مدت داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی با کاهش احتمال ابتلا به بیماری آلزایمر رابطه دارند (۸۴، ۸۵). همچنین شواهد حاکی از این است که داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی می‌توانند التهاب مربوط به پلاک‌های آمیلوئیدی را کم کنند (۴۵)، ولی تاکنون

<sup>1</sup> Biomarker

کارآزمایی برای آن انجام نشده است و به نظر نمی رسد به عنوان درمان موثر باشد (۸۳، ۸۵). مصرف استروژن پس از یائسگی ممکن است خطر دمانس را افزایش دهد (۸۶). چندین کارآزمایی شاهددار تصادفی شده منافع درمان ضد پرفشاری خون را در مبتلایان به نقص حافظه بررسی کرده‌اند و سه مطالعه نشان داده‌اند که داروهای پایین آورنده فشار خون اثر سودمندی بر کاهش دمانس دارند (۸۷-۸۹) در حالیکه سایر کارآزمایی‌ها نتوانستند چنین ارتباطی را نشان دهند (۹۰-۹۳). بنابراین، اثر داروهای پایین آورنده فشار خون بر حافظه هنوز روشن نیست.

## رژیم غذایی

افرادی که از رژیم غذایی سالم، رژیم غذایی ژاپنی یا مدیترانه‌ای استفاده می‌کنند در خطر کمتر ابتلا به بیماری آلزایمر قرار دارند (۷۷). رژیم غذایی مدیترانه‌ای می‌تواند پیامدهای مبتلایان را بهبود بخشد (۷۷). خطر ابتلا به آلزایمر در افرادی که رژیم غذایی سرشار از چربی‌های اشباع شده و کربوهیدرات ساده دارند، بیشتر است (۹۴). اثرات سودمند رژیم غذایی مدیترانه‌ای بر سیستم قلبی-عروقی به عنوان سازوکار عمل آن پیشنهاد شده است (۹۵). در حال حاضر نتیجه گیری در مورد نقش عوامل غذایی دشوار است، زیرا که بین مطالعات مبتنی بر جمعیت و کارآزمایی‌های شاهددار تصادفی شده تفاوت وجود دارد (۷۷). شواهد کمی وجود دارد مبنی بر اینکه مصرف کم تا متوسط الکل، به ویژه شراب قرمز، با خطر کمتر بیماری آلزایمر رابطه دارد (۹۶). کافئین ممکن است خطر ابتلا را کاهش دهد (۹۷). تعدادی از غذاهای سرشار از فلاونوئیدها نظیر کاکایو، شراب قرمز، و چای می‌توانند خطر بیماری آلزایمر را کاهش دهند (۹۸ و ۹۹). مروری بر مصرف ویتامین‌ها و مواد معدنی، شواهدی که بتوان مصرف آنها را برای پیشگیری از آلزایمر توصیه کرد نشان نمی‌دهند. این ویتامین‌ها و مواد معدنی عبارتند از ویتامین A (۱۰۰، ۱۰۱)، C (۱۰۲، ۱۰۳)، E (۱۰۳، ۱۰۴)، سلنیوم (۱۰۵)، روی (۱۰۶)، و اسید فولیک با و بدون ویتامین B12 (۱۰۷). بعلاوه، مصرف ویتامین E با خطرهای سلامتی همراه است (۱۰۳). کارآزمایی‌هایی که اسید فولیک و سایر ویتامین‌های B را می‌آزمودند، رابطه معنی‌داری با کاهش ادراک نشان ندادند (۱۰۸). در مبتلایان به آلزایمر افزودن اسید چرب امگا ۳ به رژیم غذایی، پیشرفت بیماری را کند نکرد (۱۰۹). با وجودی که شواهد تجربی روی حیوان اثر زردچوبه را نشان داد (۱۱۰) تا سال ۲۰۱۰ چنین اثری در انسان گزارش نشد. شواهد ناهمسو و غیر متقاعدکننده‌ای مبنی بر اینکه ژنگو (درخت معبد) اثر مثبتی بر نقص ادراک و دمانس دارد، وجود دارد (۱۱۱). تا سال ۲۰۰۸ شواهد محکمی دال بر اینکه کانابینوئیدها در بهبود علائم آلزایمر یا دمانس موثرند، وجود ندارد (۱۱۲، ۱۱۳).

## غربالگری

شناسایی افرادی که از نظر حافظه در میان‌سالی و پیری طبیعی هستند ولی در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری آلزایمر می‌باشند، ضروری است تا در صورت وجود مداخله موثر، بتوان فرایند بیماری را کند کرد. در حال حاضر نامگر تشخیصی خاصی برای آسیب‌های مغزی مرتبط با آلزایمر و در نتیجه آزمون غربالگری برای شناسایی زودتر آن وجود ندارد، ولی پژوهش‌های روی بیماری بر تشخیص بیماری قبل از شروع علائم تاکید دارند (۱۱۴). چندین

آزمون بیوشیمیایی برای کشف زودتر بیماری ایجاد شده است. یکی از این آزمون‌ها تجزیه و تحلیل مایع مغزی نخاعی برای پیدا کردن بتا آمیلوئید یا پروتئین‌های Tau می‌باشد (۱۱۵-۱۱۷).

## درمان

برای بیماری آلزایمر درمانی وجود ندارد و درمان‌های موجود، اثر درمان علامتی به نسبت کمی دارند و ماهیت آن‌ها تسکینی است. درمان‌های جاری را می‌توان به درمان‌های دارویی، روانی-اجتماعی و مراقبتی تقسیم کرد.

## منابع

1. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 329-44.
2. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 1109-24.
3. Dementia Fact sheet N°362. World Health Organization. March 2015.
4. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ* 2009; 338: b158.
5. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman Period to the 1960s. *Neurobiol Aging* 1998; 19:173-89.
6. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3:186-91.
7. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS Guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14:e1-26.
8. Bäckman L, Jones S, Berger AK, et al. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *J Intern Med* 2004; 256:195-204.
9. Nygard L. Instrumental activities of daily living: A Stepping-stone Towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment?. *Acta Neurol Scand* 2003; 179:42-6.
10. Wood H. Alzheimer disease: Meta-analysis finds high reversion rate from MCI to normal cognition. *Nat Rev Neurol* 2016; 12:189.
11. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249:288-90.
12. Jelicic M, Bonebakker AE, Bonke B. Implicit memory performance of patients with Alzheimer's disease: A brief review. *Int Psychogeriatr* 1995; 7:385-92.
13. Frank EM. Effect of Alzheimer's disease on communication function. *J S C Med Assoc* 1994; 90:417-23.
14. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, et al. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci* 2008; 264:63-72.
15. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:41-8.
16. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 1999; 53:1992-7.
17. Tejada-Vera B. Mortality from Alzheimer's disease in the United States: Data for 2000 and 2010. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics 2013.



18. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer disease in the US population: Prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003; 60:1119–22.
  19. Profiles of General Demographic Characteristics, 2000 Census of Population and Housing, United States. U.S. Census Bureau. 2001.
  20. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: A Delphi Consensus Study. *Lancet* 2005; 366:2112–7.
  21. World Health Organization (2006). *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. Switzerland: World Health Organization. pp. 204–207.
  22. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377:1019–31.
  23. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095–128.
  24. Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1986; 74:103–7.
  25. Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:159–64.
  26. Bowen JD, Malter AD, Sheppard L, et al. Predictors of mortality in patients diagnosed with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47:433–9.
  27. Dodge HH, Shen C, Pandav R, et al. Functional transitions and active life expectancy associated with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60:253–9.
  28. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al. Alzheimer disease and mortality: A 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 2005; 62:779–84.
  29. Bonin-Guillaume S, Zekry D, Giacobini E, et al. Impact économique de la démence (English: The economical impact of dementia). *Presse Médicale* 2005; 34:35–41.
  30. Sharifi F, Najafi B, Fakhrzadeh H, et al. National and sub-national trend of prevalence and burden of dementia in Iran, from 1990 to 2013; Study Protocol. *Arch Iran Med* 2014; 17:816 – 20.
  31. Foroughan M, Farahani ZG, Shariatpanahi M, et al. Risk factors of Alzheimer's disease among Iranian population. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5:70-2.
  32. Gozalpour E, Kamali K, Mohammad K, et al. Association between Alzheimer's Disease and Apolipoprotein E Polymorphisms. *Iranian J Publ Health* 2010; 39:1-6.
۳۳. شفیع‌ی ش، اریلو ه ، طالبی م و همکاران. شیوع بیماری های مغز و اعصاب در منطقه شمال غرب تبریز ۱۳۷۹. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز ۱۳۸۲، دوره ۳۷، پاییز، شماره ۵۹، ص ۶۱-۶۳.
34. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: apolipoprotein-based study. *Neurology* 2001; 56:1683–9.
  35. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife bloodpressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu–Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274:1846–51.
  36. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke* 1998; 29:2334–40.
  37. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64:277–81.
  38. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, et al. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA* 1999; 281:438–45.
  39. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone Sv. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol. Psychiatry* 2010; 67:505–12.
  40. Raffaitin C, Gin H, Empana JP, et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care* 2009; 32:169–174.

41. Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, et al. Metabolic syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Ageing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:433–440.
42. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol* 2009; 66:324–28.
43. Tyas SL. Are tobacco and alcohol use related to Alzheimer's disease? A critical assessment of the evidence and its implications. *Addict Biol* 1996; 1:237–54.
44. Brenner DE, Kukull WA, van Belle G, et al. Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study. *Neurology* 1993; 43:293–300.
45. Ferini-Strambi L, Smirne S, Garancini P, et al. Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease with presenile onset: a case control study. *Neuroepidemiology* 1990; 9:39–49.
46. Merchant C, Tang MX, Albert S, et al. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52:1408–12.
47. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999; 52:78–84.
48. Ott A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998; 351:1840–43.
49. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ* 2000; 320:1097–1102.
50. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1992; 135:347–55.
51. Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J. Alzheimers Dis* 2010; 19:465–80.
52. Mayeux R, Ottman R, Maestre G, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon-4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45:555–7.
53. Rasmusson DX, Brandt J, Martin DB, Folstein MF. Head injury as a risk factor in Alzheimer's disease. *Brain Inj* 1995; 9:213–9.
54. Schofield PW, Tang M, Marder K, et al. Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:119–124.
55. Fleming S, Oliver DL, Lovestone S, et al. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on, a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:857–62.
56. Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V, et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative reanalysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991; 20:S28–S35.
57. Guo Z, Cupples LA, Kurz A, et al. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 2000; 54:1316–23.
58. Mehta KM, Ott A, Kalmijn S, et al. Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53:1959–62.
59. Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 2000; 55:1158–66.
60. Hartman RE, Laurer H, Longhi L, et al. Apolipoprotein E4 influences amyloid deposition but not cell loss after traumatic brain injury in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22:10083–7.
61. Franz G, Beer R, Kampfl A, et al. Amyloid  $\beta$  1–42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2003; 60:1457–61.
62. Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004; 292:1447–53.

63. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004; 3:343–53.
64. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57:2236–42.
65. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:2508–16.
66. Rovio S, K reholt I, Helkala EL, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4:705–11.
67. Knesevich JW . Birth order and maternal age effect in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Research* 1983; 7:345-50.
68. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*; 20: 63-72.
69. Freeman HE, Klein RE, Kagan J, Yarbrough C. Relations between nutrition and cognition in rural Guatemala. *Am J Public Health* 1977; 67: 233-9.
70. Wadsworth ME, Hardy RJ, Paul AA, et al. Leg and trunk length at 43 years in relation to childhood health, diet and family circumstances; evidence from the 1946 national birth cohort. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 383-90.
71. Kim JM, Stewart R, Shin IS, Yoon JS. Limb length and dementia in an older Korean population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 427-32.
72. Hughes TF, Ganguli M. Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Curr Psychiatry Rev* 2009; 5: 73-92.
73. Green RC, Cupples LA, Go R, et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287:329–36.
74. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:168–174.
75. Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2009; 21:25–32.
76. Neergaard L .Speaking 2 languages may delay getting Alzheimer's. *The Denver Post*. Associated Press 2011.
77. Hu N, Yu JT, Tan L, et al. Nutrition and the Risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2013; 2013.
78. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother* 2011; 11:677–708.
79. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of Dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008; 178:548–56.
80. Rosendorff C, Beeri MS, Silverman JM. Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Cardiol*. 2007; 16:143–9.
81. Reiss AB, Wirkowski E. Role of HMG-CoA reductase inhibitors in neurological disorders: Progress to date. *Drugs* 2007; 67:2111–20.
82. Kuller LH. Statins and Dementia. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9:154–61.
83. Szekely CA, Breitner JC, Zandi PP. Prevention of Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19:693–706.
84. McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD007514.
85. Szekely CA, Town T, Zandi PP. NSAIDs for the chemoprevention of Alzheimer's disease. *Sub-Cellular Biochemistry* 2007; 42:229–48.

86. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller JM, Eikelenboom P. Soothing the inflamed brain: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on Alzheimer's disease pathology. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10: 57–67.
87. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7:CD004143.
88. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur.) study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2046–52.
89. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:1069–75.
90. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:411–15.
91. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312:801–5.
92. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265:3255–64.
93. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875–86.
94. Peters R, Pinto E, Beckett N, et al. Association of depression with subsequent mortality, cardiovascular morbidity and incident dementia in people aged 80 and over and suffering from hypertension. Data from the Hypertension in the very Elderly Trial (HYvET). *Age Ageing*. 2010; 39:439–445.
95. Kanoski SE, Davidson TL. Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol Behav* 2011; 103:59–68.
96. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, et al. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother* 2008; 8:133–58.
97. Panza F, Capurso C, D'Introno A, et al. Alcohol drinking, cognitive functions in older age, predementia, and dementia syndromes. *J Alzheimers Dis* 2009; 17:7–31.
98. Santos C, Costa J, Santos J, et al. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010; 20:S187–204.
99. Nehlig A. The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75:716–27.
100. Stoclet JC, Schini-Kerth V. Dietary flavonoids and human health. *Ann Pharm Fr*. 2011; 69:78–90.
101. Ono K, Yamada M. Vitamin A and Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12:180–8.
102. Lerner AJ, Gustaw-Rothenberg K, Smyth S, Casadesus G. Retinoids for treatment of Alzheimer's disease. *Biofactors* 2012; 38:84–9.
103. Heo JH, Lee KM. The possible role of antioxidant vitamin C in Alzheimer's disease treatment and prevention. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2013; 28:120–5.
104. Boothby LA, Doering PL. Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *The Ann Pharmacother* 2005; 39:2073–80.
105. Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD002854.

106. Loef M, Schrauzer GN, Walach H. Selenium and Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2011; 26:81–104.
107. Loef M, von Stillfried N, Walach H. Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2012; 15:2–12.
108. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B<sub>12</sub> for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4):CD004514.
109. Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: Meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2010; 123:522–7.
110. Cunnane SC, Chouinard-Watkins R, Castellano CA, Barberger-Gateau P. Docosahexaenoic acid homeostasis, brain aging and Alzheimer's disease: Can we reconcile the evidence? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88(1):61–70.
111. Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. REVIEW: Curcumin and Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16:285–97.
112. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003120.
113. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007204.
114. Bilkei-Gorzo A. The endocannabinoid system in normal and pathological brain ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367:3326–41.
115. Chong MS, Sahadevan S. Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol* 2005; 4:576–9.
116. Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C. Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease: Beta-amyloid (1–42), Tau, Phospho-tau-181 and total protein. *Drugs of Today* 2007; 43:423–31.
117. Sui X, Liu J, Yang X. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2014; 30: 233–42.